

**LUCIANE BANDEIRA NUNES CAMARGO**

---

---

**FATORES DETERMINANTES DA ALTURA EM MENINAS  
COM PUBERDADE PRECOCE CENTRAL IDIOPÁTICA  
TRATADAS COM ANÁLOGO DO GnRH**

---

---

**Dissertação de Mestrado**

**ORIENTADOR: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO**

**Unicamp  
2006**

**LUCIANE BANDEIRA NUNES CAMARGO**

---

---

**FATORES DETERMINANTES DA ALTURA EM MENINAS  
COM PUBERDADE PRECOCE CENTRAL IDIOPÁTICA  
TRATADAS COM ANÁLOGO DO GnRH**

---

---

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de  
Mestre em Tocoginecologia, área de  
Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO**

**Unicamp  
2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C14f	<p>Camargo, Luciane Bandeira Nunes Fatores determinantes da altura em meninas com puberdade precoce central idiopática tratadas com análogo do GnRh. /Luciane Bandeira Nunes Camargo. Campinas, SP: [s.n.], 2006.</p> <p>Orientador: Cristina Laguna Benetti Pinto Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Crianças-crescimento. 2. Estatura. 3. Gonadotrofinas. 4. Ossos-crescimento. I. Benetti-Pinto, Cristina Laguna . II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
------	--

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluna: LUCIANE BANDEIRA NUNES CAMARGO**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO**

### **Membros:**

1.

2.

3.

*Cristina Laguna Benetti Pinto*

*Luciane Nunes Camargo*

*[Assinatura]*

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

---

**Data: 30/08/2006**

---

## ***Dedico este trabalho...***

*Àqueles que mesmo de longe preenchem minha mente, me inspiram, me encorajam:*

*Minha família - Carlos, Rodrigo e Daniella.*

# Agradecimentos

---

*Agradeço à minha orientadora Dra. Cristina Laguna Benetti-Pinto, que acreditou ser possível a concretização desta pesquisa, conduzindo-me neste trabalho com amizade e excelência na capacidade de ensinar, colocando-me em posição de eterna aprendiz.*

*Ao Dr. Luís A. Magna que se dispôs a orientar e executar os cálculos estatísticos da pesquisa.*

*Ao Dr. Carlos A. Petta, em suas orientações no ambulatório de Gineco-Endócrino nas aulas de mestrado.*

*Ao Sr. Carlos, responsável pelos prontuários do Same, pela sua gentileza em atender a todos os pesquisadores.*

*À Sra. Vanda, da Biblioteca do Caism, pela procura incansável de nossos artigos.*

*À Sra. Sueli Chaves, Cyrene Camargo, Maria do Rosário Zullo, William Oliveira e Néder do Prado, pela sua maravilhosa capacidade de organização e profissionalismo na ASTEC/CAISM.*

*À Margarete, secretária da pós-graduação, pelo seu humor e disposição em ajudar.*

# Sumário

---

Sumário .....	vi
Símbolos, Siglas e Abreviaturas .....	vii
Resumo .....	ix
Summary .....	xi
1. Introdução .....	13
2. Objetivos .....	31
2.1. Objetivo geral .....	31
2.2. Objetivos específicos .....	31
3. Publicação.....	32
4. Conclusões .....	52
5. Referências Bibliográficas.....	53
6. Bibliografia de Normatizações .....	61
7. Anexos .....	62
7.1. Anexo 1 – Instrumento de Coleta.....	62

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

---

<b>ACTH</b>	Hormônio adrenocorticotrófico
<b>ALT</b>	Altura
<b>ALT PRED</b>	Altura predita
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>SDHEA</b>	Sulfato de Dehidroepiandrosterona
<b>FSH</b>	Hormônio folículo estimulante
<b>GH</b>	Hormônio do crescimento
<b>GnRH</b>	Hormônio liberador de gonadotrofinas
<b>GnRHa</b>	Análogo do Hormônio liberador de gonadotrofinas
<b>HHO</b>	Eixo hipotálamo-hipófise-ovariano
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IGF-1</b>	Fator liberador de hormônio do crescimento
<b>IC</b>	Idade cronológica
<b>ICIS</b>	Idade cronológica no início dos sintomas



<b>INSS</b>	Instituto Nacional de Previdência Social
<b>IO</b>	Idade óssea
<b>LHRH</b>	Homônio Liberador de Gonadotrofinas
<b>PPC</b>	Puberdade Precoce Central
<b>LH</b>	Hormônio luteinizante
<b>N</b>	Número de casos
<b>P</b>	Valor de significância estatística (p valor)
<b>PPCI</b>	Puberdade Precoce Central Idiopática
<b>PP</b>	Puberdade precoce
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>Unicamp</b>	Universidade Estadual de Campinas

# Resumo

---

**Introdução:** Puberdade precoce central idiopática (PPCI) é uma disfunção que se caracteriza por sinais puberais em meninas menores de oito anos de idade, com aceleração da velocidade de crescimento e prejuízos para a altura final, devido à ativação precoce do eixo Hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO). É tratada com análogo do GnRH (GnRHa), com o intuito de se obter menor perda de estatura na idade adulta e reduzir eventuais distúrbios psicológicos advindos do desenvolvimento puberal precoce. Entretanto, as respostas ao tratamento não são uniformes. Existem controvérsias a respeito de quais fatores poderiam influenciar na resposta ao tratamento, com maior ganho na altura. **Objetivo:** Detectar os fatores determinantes de maior ganho na estatura como resultado do tratamento com análogo do GnRH. **Sujeito e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo avaliou 33 meninas, diagnóstico de PPCI, tratadas com GnRHa no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia/ CAISM/Unicamp. A coleta de dados foi realizada através de levantamento de prontuários médicos. Foram avaliadas as variáveis independentes: idade cronológica no início dos sintomas, idade cronológica no início do tratamento, tempo decorrido entre início de aparecimento dos caracteres puberais e início do tratamento, idade óssea,

avanço de idade óssea, duração do tratamento com GnRHa, altura real e z score, altura predita e z-score no início do tratamento, dosagens hormonais de FSH e LH após teste de estímulo com GnRHa, que foram correlacionadas com a variável dependente ganho de altura predita no final do tratamento, calculada pela diferença entre altura predita no final e início do tratamento. Para análise estatística foi utilizada a correlação linear de Pearson, além da regressão linear múltipla. **Resultados:** A média de idade no início do tratamento era de  $7,8 \pm 1,3$  anos, com idade óssea média de  $10,1 \pm 1,6$  anos. O avanço de idade óssea era de  $2,3 \pm 1,1$  anos e foi controlado durante o tempo de tratamento. O ganho em altura predita com o tratamento foi de cerca de 3cm e correlacionou-se positivamente com a demora em instituir o tratamento e o avanço de idade óssea, e correlacionou-se negativamente com o z-score da altura no início do tratamento e com a altura predita no início do tratamento, sendo este o principal fator determinante do benefício do tratamento. **Conclusão:** Embora com diagnóstico tardio, as meninas com maior comprometimento ósseo e, portanto, da altura predita, beneficiaram-se mais com o tratamento, confirmando a indicação do uso do GnRHa.

**Palavras-chave:** puberdade precoce, análogo do GnRH, altura final.

# Summary

---

**Introduction:** Idiopathic central precocious puberty (ICPP) is a dysfunction characterized by signs of pubertal development in girls younger than eight years of age, with accelerated growth rate, compromising final height, due to premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Treatment with GnRH analogue in ICPP is directed towards obtaining less compromise of adult height and decreasing eventual psychological problems that may arise from early pubertal development. However there is no uniformity in response to therapy. Controversy exists as to which factors may influence response to treatment, achieving a greater gain in height. **Objective:** To evaluate factors determining the greatest gain in height following treatment with GnRH analogue.

**Subject and Methods:** A retrospective cohort study was conducted involving 33 girls diagnosed with idiopathic central precocious puberty and treated with GnRHa in the Gynecologic Endocrinology Outpatient Facility of the CAISM/UNICAMP Obstetrics and Gynecology Department. Data collection was performed, undertaking chart review. The following independent variables were assessed: chronological age at the beginning of therapy, chronological age at the onset of symptoms, time elapsed since the appearance of pubertal characteristics and the beginning

of treatment, bone age, bone age advance, duration of GnRHa treatment, actual height and z-score, predicted height and z-score at the beginning of treatment, hormone measurements (FSH, LH levels and FSH/LH ratio following GnRHa stimulation), which were correlated with gain in height as the dependent variable at treatment discontinuation, calculated by the difference between the predicted height at the end and beginning of treatment. For statistical analysis, Pearson's linear correlation was used, in addition to multiple linear regression analysis.

**Results:** The mean age at the beginning of treatment was  $7,8 \pm 1,3$  years, with a mean bone age of  $10,1 \pm 1,6$  years. Bone age advanced  $2,3 \pm 1,1$  years and was controlled during the treatment period. Gain in predicted height was about 3cm with treatment. It was positively correlated with the delay in starting treatment and bone age advancement and was negatively correlated with the z-score of height at the beginning of treatment and with the predicted height at the beginning of treatment, and this was the main factor determining benefit from treatment. **Conclusion:** Girls with the most significantly compromised bone and shortest predicted height were those who received the greatest benefit from treatment, confirming the indication to use GnRHa in these cases.

**Keywords:** precocious puberty, GnRH analogue, final height.

# 1. Introdução

---

A puberdade é época de intensa inquietação pessoal e familiar, é fase de dualidades, de emoções que se chocam entre o desejo e o temor de crescer, de se tornar adulto. É caracterizada como a fase em que as atividades derivadas de pulsões e zonas erógenas distintas, que independentemente umas das outras buscavam prazer por si mesmas, subordinam-se ao primado genital, isto é, a fase em que se estabelece a unificação das pulsões sob um fim sexual, a primazia do genital com a conseqüente diferenciação entre sexo e a eleição do objeto sexual (Freud, 1905). É a fase de alterações que levam à descoberta de que o corpo torna-se um estranho, um estrangeiro que incomoda, quando o corpo familiar da primeira infância é perdido e em seu lugar aparece um mal-estar em relação ao corpo, um desconhecido, suspeito, fonte de inquietude, e, na medida em que remete à sexualidade, interpela e questiona o sujeito (Tubert, 2000).

A puberdade é um evento físico e psicológico que culmina com a obtenção da capacidade reprodutiva, sendo antropologicamente um evento que busca a perpetuação da espécie. Tem sido observado iniciar-se mais precocemente como

uma tendência secular, o que faz com que o limite de idade entre o início da puberdade normal e da puberdade precoce seja discutido.

Puberdade precoce (PP) em meninas é definida como o aparecimento de sinais de desenvolvimento puberal (características sexuais secundárias) antes dos oito anos de idade. Este limite é estabelecido levando-se em consideração uma variação de 2,5 desvios padrão em relação à média de idade de puberdade normalmente encontrada na população feminina (Marshall e Tanner 1969). A idade de aparecimento normal da puberdade em meninas é citado em estudo clássico de Marshall e Tanner (1969) que analisou 192 meninas caucasianas moradoras na região de Londres em 1960 e idade média no início do desenvolvimento mamário aos  $11,15 \pm 1,10$  anos, e no desenvolvimento dos pêlos pubianos aos  $11,69 \pm 1,21$  anos. Assim, os primeiros sinais puberais aparecem entre a idade de 8,5 a 13 anos. Em 95% das meninas, a média do intervalo entre os primeiros sinais puberais e a menarca é de 2,3 anos, sendo que a maioria delas alcança a menarca aos  $13,5 \pm 1$  ano (Marshall e Tanner, 1969). Porém, recentemente este limite de idade tem sido discutido exaustivamente (Marshall e Tanner, 1969; Hermann-Giddens et al., 1997; Klein, 1999).

Em 1997, um grande estudo com 17.077 meninas foi realizado por Hermam-Giddens et al., nos Estados Unidos, obtendo dados referentes às idades normal e precoce para o aparecimento da puberdade. Nessa população, a média de idade no início do desenvolvimento mamário em meninas caucasianas foi de  $9,96 \pm 1,82$  anos, cerca de um ano mais precoce que o estudo anterior de Marshall e Tanner (1969), e, portanto, considerando o limite de sete anos para a investigação

da puberdade precoce em função de diferenças metodológicas na avaliação dos dados, e ao fato de haver maior obesidade nos Estados Unidos que na Europa. Em meninas africanas nascidas na América esta média foi ainda mais precoce, de  $8,87 \pm 1,93$  anos (Hermann-Giddens et al., 1997). Estes novos dados têm sido discutidos, mas a maioria dos autores ainda considera os limites fixados no estudo clássico de Marshall e Tanner, de 1969.

Puberdade precoce verdadeira é uma disfunção que exhibe mudanças puberais precoces, concomitante à aceleração da velocidade de crescimento e rápida maturação óssea, resultando em redução da altura final (Antoniazzi e Zamboni, 2004). Constitui-se patologia rara, com incidência variando entre 1:5000 - 1:10000 indivíduos na população geral, mais freqüente em meninas do que em meninos, com taxa variando entre 3:1 e 23:1 em diferentes estudos. Quando distribuídas por idade, 58% dos casos ocorrem nas meninas com idade entre 6 e 8 anos, 25% dos casos entre 2 e 6 anos e incidência menor em idades mais precoces (Kaplan e Grumbach, 1990; Partsch e Sippell, 2002).

A puberdade feminina em idade usual inicia-se quando ocorre liberação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), que deixa de ser inibido pelo sistema nervoso central, permitindo aumento da secreção de gonadotrofinas e, conseqüentemente, a indução da síntese de esteróides sexuais pelos ovários (Grumbach e Styne, 1988). A secreção pulsátil de GnRH aumenta e estimula a secreção e liberação de hormônio luteotrófico (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH). O aumento espontâneo da amplitude do pico de liberação do FSH ocorre inicialmente no período noturno, e mais tarde também durante o



dia, com conseqüente aumento dos esteróides sexuais (Wu et al., 1996). A secreção estrogênica segue os pulsos de liberação das gonadotrofinas. Nesta fase, a liberação de estradiol é bastante sensível à ação das gonadotrofinas LH e FSH (Apter et al., 1993).

Além do aumento dos hormônios sexuais, a secreção de hormônio de crescimento (GH) com a produção de fator de crescimento "insulina-simile" tipo I (IGF1) também aumentam, e ocorre conseqüentemente à indução do crescimento ósseo (Attie et al., 1990). O nível sérico de IGF1 aumenta na infância, atingindo altos valores no período puberal e diminuindo com o avançar da idade (Juul et al 1994; Laughlin et al., 1998). Crianças com mais de oito anos de idade têm níveis de IGF-1 que aumentam paralelamente à rápida elevação do nível sérico de SDHEA, um marcador da adrenarca (Yen et al., 1999).

No desenvolvimento sexual puberal, a adrenarca é um importante evento que normalmente ocorre em meninas entre seis e oito anos de idade, com elevação da secreção de andrógenos independentemente da ação do GnRH e das gonadotrofinas hipofisárias ou da função ovariana (Skalar et al., 1980). Costuma preceder o início da puberdade em cerca de dois anos. Os fatores que determinam a adrenarca também não estão completamente elucidados.

É necessário ressaltar ainda a influência da gordura corporal no desenvolvimento do período puberal. A influência da adiposidade na infância sobre a puberdade foi analisada em um estudo longitudinal de crianças normais. O início puberal é relatado como fortemente influenciado pela porcentagem de gordura

corporal e por metabólitos que irão agir como sinais ao hipotálamo (Frisch e McArthur 1974; Zacarias e Wurtman, 1969; Maclure et al., 1991; Hiney et al., 1996).

A leptina é um hormônio que age no núcleo arcuado hipotalâmico, exercendo um sinal aferente de regulação do apetite, do peso corporal, da energia gasta e da maturação sexual (Steiner, 1996; Kiess et al., 1998).

Provavelmente também a aromatização de andrógenos da supra-renal e das gônadas no tecido adiposo de crianças com maior índice de massa corpórea (IMC) esteja envolvida no estímulo puberal mais precoce e na interferência com o crescimento. Os dados de um estudo sugeriram que a adição de um ponto ao IMC diminui o estirão de crescimento na adolescência em cerca de 0,5cm em meninas (Biro et al., 2001; He e Kalberg, 2001; Carel et al., 2004).

Da mesma forma que na puberdade normal, também não são bem conhecidos os fatores que iniciam precocemente a maturação sexual (Reiter e Grumbach, 1982). O aparecimento de características sexuais secundárias pode depender da liberação de GnRH ou ser independente da liberação deste hormônio. De acordo com esta característica, a puberdade precoce pode ser classificada em dois tipos: puberdade precoce GnRH dependente, também chamada de verdadeira, completa ou central (PPC), e puberdade precoce GnRH independente ou pseudopuberdade, também chamada de incompleta ou periférica (Speroff et al., 1995).

Na puberdade precoce feminina periférica ou independente do GnRH, o aparecimento dos caracteres sexuais secundários independe do estímulo do

GnRH e se deve à secreção de esteróides sexuais por outras vias, extra hipofisárias. Neste caso, a secreção de esteróides sexuais pode ser conseqüente a cisto ou tumor ovariano (em 11% dos casos), à Síndrome de McCune Albright (em 5% dos casos), disfunção da adrenal (em 2% dos casos) produção ectópica de gonadotrofinas (0,5% dos casos) e causas exógenas como algumas substâncias de agrotóxicos, alimentos contendo fito-hormônios (0,5%) (Jolly, 1955; Wikins, 1965; Stein, 1992, Yen et al., 1999).

A puberdade precoce central verdadeira ou dependente do GnRH tem maior freqüência, sendo responsável por 81% dos casos de puberdade precoce em meninas (Jolly, 1955; Wikins, 1965; Stein, 1992) e é devida a uma precoce ativação da secreção pulsátil do GnRH. Pode-se dizer que a puberdade precoce central representa uma ativação do eixo HHO que se comporta fisiologicamente normal, mas cronologicamente precoce.

Pode ter causa detectável, sendo devida a distúrbios do sistema nervoso central conseqüente a tumores como hamartoma, crânio faringeoma, glioma, astrocitoma, teratoma supra-selar, ou ser conseqüente a alterações centrais não tumorais como meningite, encefalite, hidrocefalia, doença de Von Recklinghausen, pós-irradiação e trauma craniano (Speroff et al., 1995).

Mais freqüentemente, porém, a forma GnRH dependente não tem causa detectável, sendo classificada como puberdade precoce central idiopática (PPCI) em 74% das meninas com puberdade precoce. É importante ressaltar que o

diagnóstico de PPCI deve ser um diagnóstico de exclusão devido à gravidade e necessidade de tratamento específico das outras etiologias.

Quanto à sua manifestação, e levando em consideração vários critérios clínicos e laboratoriais, a PPCI pode ser classificada em forma rápida ou lentamente progressiva. A precocidade de início do desenvolvimento mamário e o tempo de evolução entre o aparecimento de desenvolvimento mamário e a menarca é que parecem definir esta puberdade em lentamente e rapidamente progressiva. Na puberdade lentamente progressiva, embora haja aparecimento precoce dos estágios puberais (mamas e pêlos), a velocidade de crescimento e o ultra-som pélvico são compatíveis com o estágio pré-púbere e, embora a idade óssea possa ser compatível com a idade cronológica ou pouco avançada, a resposta das gonadotrofinas ao estímulo com GnRH mantém-se pré-púbere, sem elevação do LH. Nestas crianças pode haver estabilização ou regressão dos sinais puberais, não sendo necessário tratamento e não havendo prejuízo no prognóstico da altura adulta (Marti-Henneberg e Vizmanos, 1997; Carel et al., 2004). Alguns autores nomeiam este grupo como pubarca ou telarca isolada (Speroff et al., 1995; Stanhope et al., 2003; Antoniazzi et al., 2004).

A forma rapidamente progressiva associa-se com piora do prognóstico do crescimento. Na avaliação clínica vê-se progressão dos estágios puberais em tempo menor que seis meses, aceleração da velocidade de crescimento, idade óssea avançada, ecografia pélvica apresentando mudanças como aumento do comprimento uterino (>36mm) e pico de LH a níveis puberais após estímulo do

GnRH. Esta evolução rápida resulta em rápido amadurecimento do esqueleto e comprometimento da altura final destas pacientes (Carel et al., 2004).

De forma esquemática, as diferenças entre a forma lentamente progressiva (pubarca isolada e/ou telarca isolada) e a puberdade precoce central ou verdadeira são citadas no Quadro 1.

**QUADRO 1 - Diagnóstico Diferencial de Puberdade Precoce Central e Telarca ou Pubarca Isolada**

<b>Telarca isolada ou Pubarca isolada</b>		<b>Puberdade Precoce Central</b>
+	Pubarca e ou Telarca	+
-	Ecografia pélvica: comprimento do útero $\geq 3,6$ cm	+ ou -
- ou pouco↑	Idade Óssea Avançada	+
-	LH puberal após estímulo GnRH	+
-	Alteração Estatura Final	+
Normal	TC ou RNM	Normal ou Alterada

Traggiai e Stanhope, 2003; Neely et al., 1995; Marti-Henneberg e Vizmanos, 1997, Carel et al., 2004

Freqüentemente o quadro clínico da PPCI é semelhante ao da puberdade normal, seguindo a progressão habitual de aparecimento de caracteres sexuais secundários, observando-se desenvolvimento de mamas, crescimento de pêlos pubianos, crescimento ósseo acelerado e então a menarca. Eventualmente, porém, a menarca ou adrenarca pode ser o primeiro sinal de início da puberdade precoce, com posterior desenvolvimento dos demais caracteres (Speroff et al., 1995).

Embora a PPCI gere grandes preocupações, não ocorre prejuízo na vida reprodutiva futura das meninas. Seu efeito mais grave é a baixa estatura na vida adulta, não devendo ser esquecido o impacto psicológico que pode causar a mudança corporal em meninas imaturas (Sigurjonsdottir e Hayles, 1968; Ehrhardt e Meyer-Bahlburg, 1994). São estes os dois principais indicativos do tratamento, devendo ser avaliados com igual importância.

As meninas que apresentam desenvolvimento corporal precoce habitualmente não têm um correspondente amadurecimento psicológico. Os efeitos psicológicos da puberdade precoce são relatados como dificuldades de adaptação psicossocial, problemas emocionais e existenciais (Sigurjonsdottir e Hayles 1968; Ehrhardt e Meyer-Bahlburg 1994; Xhrouet-Heirichs et al., 1997; Lagrou et al., 1999), e podem ser atribuídos ao desenvolvimento físico precoce, à baixa estatura final, ou à adoção de comportamento adulto precocemente.

Sob a visão social, há interferência na convivência dentro da família, com relatos da angústia experimentada frente ao tratamento (Ritzen, 2003). Tem sido sugerido uma redução destas alterações com o tratamento com GnRHa, especialmente quando o desenvolvimento da mama regride a um volume mínimo (Xhrouet-Heinrichs et al., 1997).

Não são muitos os estudos que avaliaram os distúrbios psicológicos relacionados à PPCI. É interessante citar um seguimento de meninas com menarca antes dos 11 anos de idade e sua comparação a meninas com menarca entre 11-12 anos, entre 12-13 anos e após 13 anos, sob o ponto de

vista psicossocial. Todas foram avaliadas em diferentes idades (10, 13, 15, 25, e 43 anos de idade). Notaram-se diferenças psicológicas importantes, principalmente na idade de 13 e 15 anos, quando apresentaram maior dificuldade em aceitar as proibições e regras na família e escola, maior tendência ao uso de drogas e álcool, além de sensação de maior grau de maturidade e, por isso, início de atividade sexual mais precoce e com parceiros mais velhos. Na idade adulta (25-43 anos), as mulheres com menarca precoce não mostraram diferenças quanto ao estado conjugal, ao número de filhos, uso de drogas ou fumo, porém tinham menores níveis educacional e profissional, além de terem se casado com homens de menor qualificação profissional. Os autores atribuíram estas características ao fato de terem, na adolescência, unido-se a homens mais velhos, abandonando a escola mais precocemente. Esta avaliação foi realizada na Suécia por Statten e publicada por Ritzen, com 466 meninas avaliadas (Ritzen, 2003). O comportamento de meninas com menarca precoce e PP é um tema apaixonante e ainda pouco estudado, necessitando ser avaliado em outros países com realidades social e cultural diferentes.

Com relação ao crescimento em crianças com PPCI, devido à secreção prematura de estrogênios, há uma redução da duração do crescimento pré-puberal, aumento na taxa de crescimento e progressão da maturação óssea no início da puberdade precoce, com posterior diminuição do período de crescimento linear dos ossos, resultando em baixas estaturas na idade adulta (Sigurjonsdottir e Hayles, 1968; Murram, et al., 1984).

Freqüentemente, o aparecimento dos primeiros sinais do desenvolvimento de caracteres sexuais secundários gera intensa ansiedade e pressão para a instituição de terapêutica bloqueadora, porém é imprescindível uma completa investigação clínica e laboratorial, uma vez que nem toda menina com aparecimento de caracteres sexuais secundários precoces requer intervenção médica.

Para diagnóstico clínico da PPCI devem ser observados os sinais de desenvolvimento puberal das mamas e dos pêlos pubianos em meninas com menos de oito anos. Estes sinais puberais são avaliados pelos critérios de Tanner, classificando-se o crescimento mamário e a pilificação puberal em cinco estádios que variam em caráter crescente de 1 a 5 (Tanner, 1978).

Quando estes sinais clínicos são observados, é necessário avaliar o grau de maturação óssea através de RX da mão e punho não dominantes, com cálculo da idade óssea pelo método de Greulich e Pyle (1959), além da medida da altura através de estadiômetro e sua comparação com gráficos de crescimento populacional (Tanner e Goldstein, 1985).

Na determinação da idade óssea, se ocorre um avanço desta em relação à idade cronológica, a hipótese de tratar-se de puberdade precoce deve ser levantada, indicando-se a realização de testes hormonais.

O ultra-som abdominal e pélvico é útil no diagnóstico, principalmente para exclusão de tumores adrenais ou ovarianos, além de quantificar o aumento dos ovários e do útero, como o aumento do comprimento, mudança na forma e na proporção entre fundo e cérvix, além do espessamento de endométrio.



Um estudo mais recente avaliou prospectivamente o uso do Doppler das artérias uterinas no diagnóstico de puberdade precoce. Foram acompanhadas 29 meninas com pubarca e telarca (estádios 2 e 3 de Tanner) que realizaram teste de estímulo com GnRH. Apenas 20 tiveram resposta puberal ao teste. Todas realizaram ecografia pélvica, sendo observado que o volume ovariano e o número de folículos não diferiu entre os dois grupos com e sem resposta puberal, porém o volume uterino foi maior nas 20 meninas que responderam ao teste de estímulo (volume=8,07± 4,47e volume= 3,07± 1,18, respectivamente). Na análise do Doppler da artéria uterina observou-se maior elevação da impedância no grupo não responsivo do que no grupo responsivo ao GnRH. Battaglia et al (2002) concluíram que um índice de pulsatilidade na artéria uterina menor que 2,5 tem alto valor no diagnóstico de puberdade precoce, com sensibilidade de 86% e especificidade de 100% (Battaglia et al., 2002).

Entretanto, nenhum parâmetro ecográfico isolado pode ser usado como diagnóstico, embora alguns autores sugiram que a medida do comprimento uterino  $\geq 36\text{mm}$  teria sensibilidade e especificidade próxima de 100%, para o diagnóstico de PPCI (Haber et al., 1995).

Na avaliação hormonal dosam-se as gonadotrofinas hipofisárias FSH e LH basais, e após estímulo por análogo de GnRH. Deve ser observado aumento na concentração plasmática, em especial do LH, que após teste de estímulo ao GnRH apresentará aumento até níveis plasmáticos puberais (Oerter et al., 1990). Nível basal de LH $>0,3\text{UI/L}$  ou pico de LH $>5\text{UI/L}$  após estímulo com GnRH, dosado por imunoquimioluminometria, foram relatados como indicação

de puberdade precoce dependente de GnRH (Neely et al., 1995). Estes níveis são discutidos por vários autores. Brito et al., 1999 demonstraram que o nível basal de LH > 0,6 UI/L, dosado por imunofluorometria, foi suficiente para confirmar o diagnóstico de puberdade precoce em 62,7% das meninas, sendo, no restante dos pacientes, necessário o estímulo com GnRH para a confirmação diagnóstica, com o pico de LH > 6,9 UI/L em meninas (Brito et al., 1999).

A dosagem de níveis séricos de  $\beta$  estradiol não tem sido realizada como marcador de PPCI em meninas devido à variabilidade dos testes laboratoriais. Com o desenvolvimento de nova metodologia laboratorial mais sensível na dosagem deste hormônio, no futuro o estradiol poderá ser utilizado tanto na avaliação inicial da PPCI como na evolução do tratamento.

A avaliação da aceleração do crescimento destas meninas e a altura que deverão alcançar, calculada através do método de Bayley e Pinneau (1952), foi reanalisada em grande estudo de cohort prospectivo realizado por Tanner et al., 1985, no National Center for Health Statistics (NCHS). Para estimar a altura predita, este método correlaciona a idade óssea com a altura real no momento em que o Raio-X de punho foi realizado.

Uma vez confirmado o diagnóstico de PPCI, o tratamento da puberdade é essencialmente voltado para a terapêutica farmacológica, sendo a droga de escolha os agonistas do GnRH, com o objetivo de bloquear os efeitos dos estrógenos sobre o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e também sobre o crescimento e maturação óssea (Brauner et al., 1994; Oostdijk

et al., 1996). O tratamento objetiva também a reduzir o dano psicológico através do bloqueio da maturação corporal (Mul et al., 2001).

Com relação ao problema da estatura, o objetivo do tratamento com análogo do GnRH é, através do bloqueio do HHO, reduzir a progressão e maturação óssea, para preservar o potencial de crescimento destas crianças, ou seja, dar-lhes possibilidade de melhorar o ganho na altura adulta (Brauner et al., 1994; Oostdijk et al., 1996). As drogas mais estudadas são a triptorelina e o acetato de leuprolide em preparações de ação prolongada para uso mensal (Antoniazzi e Zamboni, 2004). Durante a terapêutica, devido ao efeito supressivo sobre o eixo HHO, os níveis de estradiol retornam aos níveis pré-puberais, o desenvolvimento puberal cessa e a velocidade de crescimento e maturação óssea desaceleram (Chaussain et al., 1986).

Sabe-se, porém, que nem todas as meninas respondem da mesma forma ao tratamento, variando o grau de bloqueio do crescimento e maturação óssea obtido e, portanto, o quanto se ganhará na altura ao final do tratamento. Isto cria dificuldades para decidir quem deve ou não ser tratado com análogo de GnRH. Alguns autores estudaram fatores que pudessem predizer o resultado de tal tratamento.

Adan et al., 2002, avaliaram 72 meninas com diagnóstico de PPCI por presença de desenvolvimento mamário e aparecimento de pêlos pubianos antes de oito anos de idade. Estas meninas foram subdivididas em dois grupos, sendo um deles tratado com GnRHα e outro apenas observado (grupo controle).

O grupo que recebeu o tratamento foi composto por 43 meninas e os critérios de inclusão foram altura predita na vida adulta menor ou igual 155cm (n=24), tendo sido incluídas também duas meninas com altura predita maior que 155cm, mas com grande redução na altura predita em seis meses de seguimento; relação do pico LH/FSH maior que 0,6 (n=12); e/ou atividade estrogênica persistentemente elevada (n=5). O grupo sem tratamento foi composto por 29 meninas com altura predita para vida adulta maior que 155cm. O tratamento instituído foi triptorelina na dose de 3,75mg a cada 25 dias ( $\pm$  1 dia). A interrupção do tratamento ocorreu quando a idade óssea atingiu 12 anos, exceto em dez casos com interrupção em 10,5 a 11,8 anos e três casos em que não se avaliou idade óssea. No grupo não tratado considerou-se altura final quando o crescimento no ano anterior foi menor que 1cm, com idade óssea maior que 15 anos. Estes autores demonstraram que o ganho de altura final no grupo de meninas tratadas foi de 3,4cm (diferença entre altura predita no início do tratamento e altura final), e esta alteração esteve positivamente correlacionada ao avanço da idade óssea ao início do tratamento, mas não com a idade cronológica, idade óssea, estradiol sérico, pico de LH ou relação pico LH/FSH, nem mesmo com a duração do tratamento. No grupo tratado, a altura predita no início do seguimento foi semelhante à altura obtida quando se interrompeu o seguimento (Adan et al., 2002). Esse resultado de ganho na altura correlacionado positivamente com o avanço da idade óssea é concordante com os estudos de Fontoura et al, 1998 e Heger et al, 1999.

Em outros estudos anteriores, melhores resultados também foram obtidos em pacientes com PPCI cuja altura predita seria menor que 155cm (Brauner et al., 1994). Porém a decisão de não tratar meninas com altura predita maior que 155cm apenas pode ser levada em consideração para aquelas com mais de seis anos, uma vez que em idades menores não se aplicam os critérios de cálculo de altura predita (Bayley e Pinneau, 1978; Tanner et al., 1985).

Há discussões sobre a influência ou não da idade cronológica no início da puberdade e os resultados obtidos com tratamento com GnRHa (Kletter e Kelch, 1994, Paul et al., 1995). Kletter e Kelch, 1994, mostraram não haver melhora na altura final de meninas com PPCI diagnosticadas e tratadas após os seis anos de idade. Com estudo apontando na mesma direção, Heger et al., 1999, mostraram melhor resultado no tratamento obtido naquelas meninas com idade cronológica menor do que cinco anos, o mesmo sendo demonstrado por Kaplowitz e Oerfield., 1999. Um crescimento insignificante também foi relatado para meninas tratadas entre seis e oito anos (Carel et al., 1999).

Outro parâmetro estudado como fator preditivo do tratamento é o pico de LH ou sua relação com o pico de FSH no teste realizado para diagnóstico da PPCI. A ausência de impacto do pico de LH ou da relação entre pico de LH/FSH também encontra contradições (Palmert et al., 1999., Adan 2002).

Em estudo prospectivo de 58 meninas com PP tratadas com triptorelina, Carel et al., 1999 obtiveram um acréscimo de  $4,8 \pm 5,8$ cm na altura final comparativamente à altura predita no início do tratamento, sendo que as

variáveis associadas à altura final foram o avanço da idade óssea, que mostrou correlação negativa. Outras variáveis estudadas e apresentando correlação positiva com o ganho de altura entre o final do tratamento e a altura na idade adulta foram z-score da altura no final do tratamento e a velocidade de crescimento pós-tratamento (estirão). Esta última variável depende da idade óssea na interrupção do tratamento, sugerindo que tratar meninas após 11anos não melhora e pode reduzir a altura final (Carel et al., 1999). Resultados opostos foram encontrados por Klein et al., 2001, que demonstraram correlação positiva entre a idade cronológica na descontinuação do tratamento e a altura adulta, sugerindo que o tratamento prolongado pode aumentar a altura final. Estes dados discrepantes são discutidos pelo próprio Carel et al. (2004), que atribuem as diferenças às populações estudadas (Carel e colaboradores estudaram meninas francesas e o estudo de Klein et al. (2001) foi realizado nos Estados Unidos, pelo National Institute of Health) e ao fato de não ter havido padronização na idade de interrupção do tratamento.

Arrigo et al., 1999, avaliaram retrospectivamente 71 meninas tratadas com GnRHa e obtiveram melhores resultados quanto à altura final quando o início do tratamento ocorreu em idades menores e a interrupção do tratamento com idade óssea entre 12 e 12,5 anos, sendo que o ganho em estatura segundo estes autores foi de 2,9cm. Avaliaram ainda que a altura na idade adulta correlacionou-se positivamente com a altura inicial das meninas e com a duração do tratamento. Entre as variáveis analisadas no final do tratamento

houve uma importante correlação positiva de maior altura ao término de GnRHa, pois preservaria o potencial de crescimento residual desta menina.

No Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp, todas as meninas com diagnóstico de PPCI e resposta positiva ao teste de GnRH ou menarca são tratadas com análogo de GnRH. Neste estudo de coorte retrospectivo foram avaliados o ganho propiciado com o tratamento e os fatores que pudessem predizer quais meninas mais se beneficiariam com o tratamento, do ponto de vista de reduzir a perda de estatura.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar fatores determinantes de maior ganho na altura predita final como resultado do tratamento com GnRHa de meninas com PPCI.

### 2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a correlação entre a idade de aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a idade no início do tratamento, e o tempo decorrido entre o início dos caracteres sexuais secundários e o início do tratamento com o ganho de altura ao final do tratamento com GnRHa.
- Avaliar a correlação entre o z-score da altura no início do tratamento, a altura predita e o z-score da altura predita no início do tratamento, com o ganho de altura ao final do tratamento com GnRHa.
- Avaliar a correlação entre o avanço da idade óssea e as dosagens de FSH e LH após estímulo com GnRH, com o ganho de altura ao final do tratamento com GnRHa.



## 3. Publicação

### Artigo a ser enviado para a Revista RBGO

http://www.mdpesquisa.com.br - Publicador - Microsoft Internet Explorer

**REVISTA DA AMB - RAMB**

Idioma : Português

Selecione a Publicação  
RAMB

Usuário: Cristina  
Acesso Nº: 15  
Último Acesso: 14/8/2006

**Normas para Publicação**

- ARTIGOS
- MANUSCRITOS
- AUTOR

**TREINAMENTO**

- Autor

**CADASTRO**

- Meu Cadastro
- Alterar Senha
- Alterar Login

**FALE CONOSCO**

- Fale com o Editor
- Opinião sobre o Site

Sair

**AUTOR**  
:: Autor [Ajuda?](#)

[Voltar](#) [Lista de Verificação](#)

Status :	Aguardando Aprovação
ID :	6513
Tipo :	Artigo Original
Título :	Fatores determinantes da altura em meninas *
Resumo :	Resumo - A puberdade precoce central idiopática (PPCI) em meninas é tratada com análogo do
Abstract :	Summary Factors Determining Gain in Height in Central Precocious
Área de Conhecimento :	
Entidade onde foi Desenvolvida :	Instituição: Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências
Fonte de Financiamento :	
Autores Secundários :	Luciane Bandeira Nunes Camargo
Descritores/Unitermos :	Autores: Benetti-Pinto CL, Camargo LBN, Magna LA, Bedone AJ
Conflito de Interesses :	nem toda menina se beneficia do tratamen puberdade precoce análogo

Internet

**ARTIGO Fatores determinantes da altura em meninas com puberdade precoce central idiopática tratadas com análogo de GnRH**

**Factors Predicting Gain in Height in Central Precocious Puberty Treated with GnRH analogs**

Autores: Benetti-Pinto CL, Camargo LBN, Magna LA, Bedone AJ

**Autores:** Cristina Laguna Benetti-Pinto

Luciane Bandeira Nunes Camargo

Luis Alberto Magna

Aloísio José Bedone

**Instituição:** Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp

Endereço da instituição: Rua Alexander Fleming, 101  
Cidade Universitária, Caixa Postal 6081  
CEP 13083-881 – Campinas – SP – Brasil

Endereço para correspondência: Critina Laguna Benetti-Pinto  
Rua Sacramento, 1099 – CEP 13023-185 – Campinas /SP – Brasil  
[crislag@sigmanet.com.br](mailto:crislag@sigmanet.com.br)

## **Fatores Determinantes do Ganho de Altura na Puberdade Precoce Central tratada com análogo do GnRH**

**Autores:** Benetti-Pinto CL, Camargo LBN, Magna LA, Bedone AJ

**Instituição:** Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp

### **RESUMO**

A puberdade precoce central idiopática (PPCI) em meninas é tratada com análogo do GnRH (GnRHa) com o intuito de obter maior altura na idade adulta e reduzir distúrbios psicológicos advindos do desenvolvimento puberal precoce. Nem todas respondem da mesma maneira em relação ao ganho de altura, podendo ou não se beneficiar de tal medicamento. **Objetivo:** avaliar fatores determinantes de maior ganho na estatura como resultado do tratamento com GnRHa em meninas com PPCI. **Sujeitos e métodos:** Estudo retrospectivo de 33 meninas com diagnóstico de PPCI tratadas com GnRHa no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Foram avaliadas as variáveis independentes: idade no início do tratamento, idade no início dos sintomas, tempo decorrido entre início de aparecimento dos caracteres puberais e início do tratamento, idade óssea, avanço de idade óssea, duração do tratamento com GnRHa, altura real e z score, altura predita e z-score, dosagens hormonais de FSH e LH após estímulo com GnRH, que foram correlacionadas com a variável dependente ganho de altura no final do tratamento, calculada pela diferença entre altura predita no final e início do tratamento. Para análise estatística foi utilizada a correlação linear de Pearson, além da regressão linear múltipla. **Resultados:** A média de idade no início do tratamento era de  $7,8 \pm 1,3$  anos, com idade óssea média de

10,1±1,6 anos. O avanço de idade óssea era de 2,3±1,1 anos e foi controlado durante o tempo de tratamento. O ganho em altura predita foi de cerca de 3cm e correlacionou-se positivamente com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento e com o avanço de idade óssea, além de correlacionar-se negativamente com o z-score da altura no início do tratamento e com a altura predita no início do tratamento, sendo este último o principal fator determinante do ganho com o tratamento. Conclusão: As meninas com maior comprometimento da altura predita para a idade adulta, visualizado pelo maior desvio em relação à população (z-score) e pelo maior avanço na idade óssea, foram as que mais se beneficiaram com o tratamento com GnRHa.

**Palavras-Chave:** puberdade precoce, análogo do GnRH, altura final

## SUMMARY

### **Factors Determining Gain in Height in Central Precocious Puberty Treated with GnRH analogue**

**Authors:** Benetti-Pinto CL, Camargo LBN, Magna LA, Bedone AJ

**Institution:** Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, UNICAMP

Treatment of idiopathic central precocious puberty (ICPP) with GnRH analogue (GnRHa) in girls is directed towards achieving a greater adult height and decreasing psychological problems arising from the early onset of pubertal development. Not all girls respond to treatment in the same way regarding gain in height, and some may not benefit from medication. **Objective:** To evaluate factors determining greater gain in height as a result of GnRHa treatment in girls with ICPP. **Subjects and methods:** A retrospective cohort study was conducted involving 33 girls diagnosed with ICPP and treated with GnRHa in the Gynecologic Endocrinology Outpatient Facility of the CAISM/UNICAMP Obstetrics and Gynecology Department. The following independent variables were assessed: age at the beginning of therapy, age at the onset of symptoms, time elapsed since the appearance of pubertal characteristics and the beginning of treatment, bone age, bone age advance, duration of GnRHa treatment, actual height and z-score, predicted height and z-score, hormone measurements of FSH and LH after GnRH stimulation, which were correlated with gain in height as the dependent variable at treatment discontinuation, calculated by the difference between the predicted height at the end and beginning of treatment. For statistical analysis, Pearson's linear correlation

was used, in addition to multiple linear regression analysis. **Results:** The mean age at the beginning of treatment was  $7.8 \pm 1.3$  years, with a mean bone age of  $10.1 \pm 1.6$  years. Bone age advanced  $2.3 \pm 1.1$  years and was controlled during the treatment period. Gain in predicted height was about 3cm. It was positively correlated with time elapsed since the beginning of symptoms and the beginning of treatment and with bone age advance, while negatively correlated with the z-score of height at the beginning of treatment and predicted height at the beginning of treatment, and the latter was the main factor determining gain from treatment. **Conclusion:** Girls who had the most significant compromise of predicted adult height, as detected by a larger deviation from the population (z-score) and the most considerable advance in bone age were those that received the greatest benefit from GnRHa therapy.

**Keywords:** precocious puberty, GnRH analogue, final height.

## INTRODUÇÃO

A prematura ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) na ausência de alterações do sistema nervoso central (tumores, hamartomas, hidrocefalia, seqüelas infecciosas ou secundária a quimioterapia ou radioterapia) determina o desenvolvimento de caracteres sexuais, sendo diagnosticado como puberdade precoce central idiopática (PPCI). A PPCI é responsável por cerca de 95% dos casos de puberdade precoce GnRH dependente em meninas.

Desde 1981 o tratamento de escolha da PPCI são os análogos do GnRH (GnRHa), com o intuito de bloquear o eixo HHO e conter o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, reduzir os danos psicológicos decorrentes das alterações físicas e reduzir a maturação óssea, preservando o potencial de crescimento, para obter ganhos na altura na idade adulta em relação às meninas não tratadas<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. A resposta a este tratamento, no que se refere ao ganho na altura final, é cercada de muitas controvérsias e a comparação dos estudos publicados é metodologicamente difícil. Nos diferentes estudos, os grupos de pacientes tratadas não são homogêneos, incluindo-se meninas com PPC idiopática e com lesões persistentes do SNC; nem sempre o diagnóstico de puberdade precoce está baseado no teste de estímulo com resposta puberal, incorrendo no risco de incluir meninas com puberdade lentamente progressiva, grupo que não necessita de tratamento. Outra dificuldade refere-se ao fato de que há estudos que analisam os dados em relação à estatura final na idade adulta ou z-score final, não considerando o ganho estatural com o tratamento. Há também controvérsias sobre o momento ideal para interromper o tratamento, com muitas variações entre os diferentes trabalhos publicados, dificultando a análise da duração do tratamento e sua correlação com o ganho em estatura<sup>7,8,9,10,11,12</sup>.

Por se tratar de medicação de alto custo, no Brasil o uso rotineiro do GnRHa na PPCI só foi possível para grande parte da população a partir do momento em que passou a ser distribuído gratuitamente pelo INSS, há alguns anos. Este fato faz com que não existam ainda, no Brasil, trabalhos que avaliem a estatura destas meninas na idade adulta. O objetivo deste estudo, pelas razões já apontadas, não é a avaliação da estatura na idade adulta das meninas com PPCI. No entanto, poderão surgir indicativos que contribuiriam para uma melhor seleção das pacientes que devam ser obrigatoriamente tratadas. Esta preocupação é pertinente se considerarmos que o tratamento com GnRHa é prolongado e muito dispendioso para o serviço de saúde.

## **SUJEITOS E MÉTODOS**

Os dados de 33 meninas com diagnóstico de PPCI e tratadas com GnRHa no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp foram avaliados retrospectivamente.

Os critérios de inclusão foram o aparecimento de caracteres sexuais secundários (telarca e/ou pubarca) antes dos oito anos de idade, presença de menarca antes dos 10 anos de idade ou resposta puberal ao teste de estímulo com GnRH. Para a realização do teste de estímulo foram dosados LH e FSH no momento zero e em 30', 60' e 90' após a administração EV de 100µg de LHRH. Considerou-se resposta puberal quando o pico de LH foi >5UI/L<sup>13</sup>.

Os critérios de exclusão foram a presença de antecedente de meningite ou encefalite, tumores do SNC diagnosticados por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, tumores de ovários ou adrenais diagnosticados por ecografia de



gônadas e de adrenais e/ou tomografia computadorizada; hiperplasia adrenal congênita diagnosticada por teste de estímulo com ACTH, indicado em todos os casos em que o primeiro sinal puberal foi pubarca ou axilarca; portadoras de doenças crônicas e usuárias de medicamentos que pudessem interferir no amadurecimento do eixo HHO.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na diferença de médias entre antes e com dois anos de tratamento, segundo artigo de Weise<sup>14</sup> e através do teste t pareado. Assumindo um nível de significância de 5% e um poder do teste de 10%, o tamanho da amostra foi calculado em 24 meninas<sup>13,14</sup>.

Todas foram tratadas com acetato de leuprolida de depósito na dose de 3,75mg IM a cada 28 dias ( $\pm 2$  dias).

As variáveis analisadas foram idade cronológica (IC); altura real e z-score; altura predita e z-score calculada através do método de Bayley-Pinneau<sup>16</sup>; idade óssea (IO), avaliada através de Raio-X de punho não dominante e calculada utilizando-se o método de Greulich e Pile<sup>17</sup>, avanço na idade óssea, calculado pela diferença entre a idade óssea e idade cronológica (IO-IC). Todos estes parâmetros foram avaliados no início e final do tratamento. Também foram estudados a idade cronológica no início dos sintomas (ICIS) e o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento. Para a realização das análises, a altura, no momento do diagnóstico, foi avaliada através do z-score, uma vez que o valor absoluto da altura estava relacionado a meninas de diferentes idades, não sendo um dado que pudesse ser avaliado através da média.

A análise da média parental só foi possível para 19 meninas, pelo desconhecimento ou impossibilidade de obter a altura de um dos genitores. Quando possível, foi realizado o cálculo da média parental ajustada para o sexo feminino, porém

pelo pequeno número de casos, esta variável não pode ser considerada para a análise dos fatores determinantes<sup>18</sup>.

O resultado obtido com o tratamento com GnRHa, no que se refere a ganho na estatura final, foi avaliado através da diferença entre a altura predita calculada ao final do tratamento e a altura predita calculada no início do tratamento (ganho em estatura). Esta variável foi correlacionada com as variáveis estudadas e disponíveis no início do tratamento através da correlação simples de Pearson e análise multivariada.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

## RESULTADOS

O início do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários ocorreu aos  $5,5 \pm 1,7$  anos. Ao procurar atendimento médico, 14 meninas já haviam apresentado menarca (42%). O teste de estímulo com gonadotrofina foi realizado para as demais, tendo-se obtido um pico médio de LH de  $15,8 \pm 9,7$  UI/L, caracterizando resposta puberal.

O tratamento com GnRH-a foi iniciado aos  $7,8 \pm 1,3$  anos, com intervalo entre o início dos sintomas e início do tratamento de  $2,3 \pm 1,1$  anos. O tratamento foi realizado por  $1,9 \pm 1,1$  anos.

No início do tratamento, a idade óssea mostrava um avanço em relação à idade cronológica de  $2,3 \pm 1,1$  anos e ao final do tratamento o avanço era de  $2,0 \pm 1,1$  anos. A altura predita no início do tratamento era de  $157 \pm 8,8$  cm (z-score  $-0,86 \pm 1,3$ ) e ao final do tratamento, de  $160 \pm 6,9$  cm (z-score  $-0,55 \pm 1,1$ ), com controle e redução do comprometimento

em relação à altura média da população, visualizado pelo z-score. As características do grupo tratado, nos momentos do início e final da utilização do GnRH-a estão na Tabela 1.

No grupo de 19 meninas onde foi possível calcular a altura média parental, encontrou-se uma média parental de  $156\pm 12$ cm, sendo a altura predita inicial de  $157\pm 10$ cm e a altura predita ao final do tratamento, de  $160\pm 7$ cm.

Considerou-se ganho com o tratamento quando a altura predita ao final do tratamento foi maior que a inicial e nenhum ganho quando a altura predita final foi igual ou menor que a inicial.

Na análise dos resultados das 33 meninas, verificou-se melhora na altura predita com o tratamento em 60% das meninas e nenhum ganho em 40% delas. A média da altura predita inicial foi de  $155\pm 10$ cm nas meninas em que houve ganho em estatura e de  $161\pm 5,6$ cm quando nenhum ganho foi obtido. Embora no primeiro grupo a média das alturas preditas tenha sido menor, não foi possível estabelecer uma altura de corte que estabelecesse claramente quais meninas deveriam ser ou não tratadas.

O ganho com o tratamento foi correlacionado com todas as variáveis disponíveis no início, tendo sido verificada correlação positiva com duas variáveis: com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento ( $R= 0,545$  e  $p= 0,001$ ) e com o avanço da idade óssea ( $R= 0,476$  e  $p= 0,005$ ). O ganho com o tratamento correlacionou-se negativamente com o z-score da altura real inicial ( $R= -0,377$  e  $p=0,030$ ) e com a altura predita inicial ( $R= -0,653$  e  $p< 0,0001$ ). A mesma correlação negativa observada para altura predita inicial foi, obviamente, observada para o z-score da altura predita inicial ( $R= -0,635$  e  $p< 0,000$ ). Assim, o ganho com o tratamento se faz

na razão direta da demora em iniciar o tratamento e do avanço da idade óssea e na razão inversa da altura predita inicial e do z-score da altura real inicial (Gráficos 1 e 2).

Não houve correlação entre a idade no início dos sintomas, idade cronológica no início do tratamento, pico de LH e de FSH, presença ou não de menarca e tempo de tratamento com o resultado do tratamento com GnRHa. A correlação entre o ganho com o tratamento e a idade óssea inicial, embora com resultado limítrofe ( $R=0,34$  e  $p=0,053$ ), também não foi significativa.

Construindo um modelo de análise de regressão múltipla escalonada tendo como variável dependente a diferença da altura predita final e inicial (ganho com o tratamento) e como variáveis independentes as quatro variáveis que apresentaram correlação simples (tempo até o início do tratamento, avanço da idade óssea, altura predita inicial e z-score da altura real inicial), somente duas das variáveis levaram a um modelo estatisticamente significativo, isto é, 51% do benefício do tratamento foi determinado pela conjunção das variáveis altura predita inicial e tempo decorrido até o início do tratamento, sendo a variável mais importante a altura predita inicial, com um coeficiente de determinação de 42% ( $R^2=0,427$ ).

## **DISCUSSÃO**

A análise das características das 33 meninas ao início e final do uso do GnRHa comprova que a medicação é eficaz no bloqueio da maturação óssea, uma vez que foi capaz de conter o avanço da idade óssea. Também se mostrou eficaz em melhorar a altura predita, permitindo um ganho médio de cerca de 3cm ao final do tratamento, valores semelhantes aos obtidos por Tanner e Goldstein<sup>18</sup>, e Adan et al.<sup>12</sup>. Este aumento deve ser visto como uma preservação do potencial de crescimento. Provavelmente, se

não tratada, a ação persistente do estrógeno sobre a placa de crescimento conduziria à fusão epifisária ainda mais precoce, reduzindo mais a altura final das pacientes. Esta ação estrogênica sobre a placa de crescimento é conhecida, de tal forma que meninas com puberdade precoce não tratada são altas para a idade inicialmente, mas seu crescimento linear se reduz devido à senescência da placa de crescimento, parando precocemente de crescer, produzindo baixa estatura na idade adulta<sup>1</sup>. Durante o tratamento com GnRHa há redução dos níveis estrogênicos e redução na taxa de maturação óssea, induzindo a uma demora na soldadura das epífises, com aumento da altura predita final<sup>21</sup>.

O ganho na estatura, observado em 60% das meninas tratadas, correlacionou-se positivamente com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento, e o avanço da idade óssea e correlacionou-se negativamente à altura predita inicial e ao z-score da altura real inicial.

A aparente disparidade obtida neste estudo em que as maiores beneficiadas pelo tratamento foram as meninas que iniciaram o tratamento mais tardiamente em relação ao início dos sintomas e com idade óssea mais avançada, não deve ser vista como sendo vantajoso o retardo em tratar, mas sim através do entendimento de que meninas com a doença mais instalada e com estrógeno atuando há mais tempo na placa de crescimento não devem ser excluídas do grupo a ser tratado. Estas meninas iniciaram o tratamento com altura já mais comprometida em relação à população e o tratamento ofereceu a elas um ganho maior do que às demais, porém não foi capaz de restaurar o potencial de crescimento perdido. Embora com o maior benefício do tratamento, ainda tendem a apresentar altura adulta menor em função do comprometimento prévio ao tratamento. Vários autores consideram a idade óssea como um marcador do envelhecimento da placa

de crescimento e, com isso, uma redução da velocidade de crescimento pode ser verificada<sup>22</sup>. Nossos resultados não são discordantes destes, apenas analisam que ao se instituir o tratamento, o GnRHa reduz a liberação de estrogênios, bloqueando o avanço da idade óssea (o avanço da idade óssea era de  $2,3 \pm 1,1$  e  $2,0 \pm 1,1$  respectivamente no início e final do tratamento), aumentando o potencial de crescimento. A correlação positiva entre o ganho em altura e a idade óssea também é relatada em outros estudos da literatura<sup>23,24,25</sup>.

Apesar de melhorarem a expectativa de sua altura, estas meninas, ao final do tratamento, ainda se apresentam abaixo da média da população geral (z-score de  $-0,86 \pm 1,3$  e  $-0,55 \pm 1,1$  respectivamente no início e final do tratamento)<sup>5</sup> discutem o tratamento da PPC apenas para meninas com altura predita final abaixo de 150-155cm. Este limite é muito discutível, porém, a análise da influência da altura predita no resultado do tratamento corrobora nossos dados de correlação negativa entre o ganho e a altura predita inicial ( $R = -0,653$  e  $p < 0,000$ ), isto é, quanto menor a expectativa de altura, melhor será o benefício com o tratamento. Acreditamos, porém, que o limite para instaurar tratamento permanece discutível na literatura. Neste estudo não foi possível estabelecer um nível de corte significativo com relação à altura predita inicial que permitisse determinar um limite entre o grupo com ou sem benefício devido à presença de maior variabilidade na altura predita inicial no grupo com ganho em altura (coeficiente de variação de 6,36%) do que no grupo sem ganho (coeficiente de variação da altura predita de 3,47%).

Em resumo, os nossos resultados mostraram que as mais beneficiadas com o tratamento foram as meninas com menos altura predita no início do tratamento e que iniciaram mais tardiamente o uso do GnRHa.

Os demais fatores presentes no início (idade no início dos sintomas, idade no início do tratamento, pico de LH e de FSH, presença ou não de menarca e tempo de tratamento) não se mostraram eficientes para predizer a resposta ao tratamento.

## **CONCLUSÃO**

O tratamento com GnRHa bloqueia o desenvolvimento puberal e tende a melhorar as conseqüências da senescência da placa epifisária, propiciando ganho na estatura adulta. Entretanto, permanecem duvidosos os fatores predisponentes desse ganho, em parte pela inacurácia dos métodos utilizados, em parte pela dificuldade de comparação dos resultados. Nossos dados apontam para o fato de que, ainda que o diagnóstico seja tardio, com maior comprometimento ósseo e de altura, há benefício para a estatura com a utilização do GnRHa, não se devendo excluir tais meninas do grupo a ser tratado. Assim, até que evidências mais conclusivas surjam, todas as meninas com diagnóstico confirmado de PPCI devem continuar recebendo o GnRHa.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am J Dis Child* 1968; 115:309-21.
- 2 Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical review 14: Patho physiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:785-9.
- 3 Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Psychosocial aspects of precocious puberty. *Hormon Res* 1994; 41(Suppl 2):30-5.
- 4 Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen MC, Doooms L, Malvaux P, et al. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr* 1997; 86:808-15.
- 5 Brauner RA, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79:415-20.
- 6 Oostdijk WRK, Ken B, Scheuder S, Otten B, Odink R, Rouw ÈC. **et al.** Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRh agonist. *Arch Dis Child* 1996; 75:292-7.
- 7 Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. *J Pediatrics* 1993; 124:989 -91.
- 8 Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989; 64:1170-6.
- 9 Oerter KE, Klein K. Editorial: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84:411-4.



- 10 Palmer MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84:415-23.
- 11 Heger S, Partsch CJ , Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4583-90.
- 12 Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: Implications for treatment. *Clin Endocrinol* 2002; 56:297-302.
- 13 Altman, D.G. *Practical statistics for medical research*. London; 1991. 661p.
- 14 Medronho, R.A.; Carvalho, D.M.; Bloch, k.v.; Luiz, R.R., Werneck, G. L. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2002.
- 15 Neely EK, Huntz RL., Wilson PM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatrics* 1995; 127:40-6.
- 16 Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40:432-41.
- 17 Greulich WW, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and Wrist. 2<sup>nd</sup> ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
- 18 Tanner JM, Goldstein H. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. **Arch Dis Child** ; 47:755-62. 1970.

- 19 Roger M, Chaussain JL, Berlier P, et al. Long treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long acting preparation of D- $\alpha$ -6 luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate lupron depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:670-7.
- 20 Arrigo. T , Cisternino M, Galluzzi .F, Bertelloni .S, Pasquino A.M, Antoniazzi.F, Borrelli.P, Wasniwska .M, De Luca.F, Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J End* 1999; 141:140-4.

**Tabela 1** – Características das meninas com Puberdade Precoce Central Idiopática no início e final do tratamento com GnRH-a (N=33)

	IC (anos)	IO(anos)	IO-IC (avanço)	Alt (cm)	Z-score	Alt Pred (cm)	Z-score
Inicial	7,8±1,3	10,1±1,6	2,3±1,1	133±92	1,07±1	157±8,8	-0,86±1,3
Final	9,8±0,9	11,7±1,1	2,0±1,1	144±6	1,04±0,9	160±6,9	-0,55±1,1

IC= idade cronológica

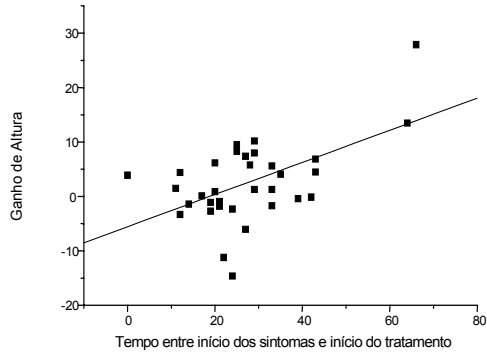
Alt= altura em centímetros

IO-IC=avanço da IO em relação à IC

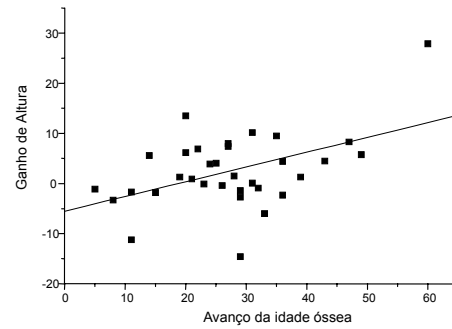
IO= idade óssea

Alt pred= altura predita em centímetros

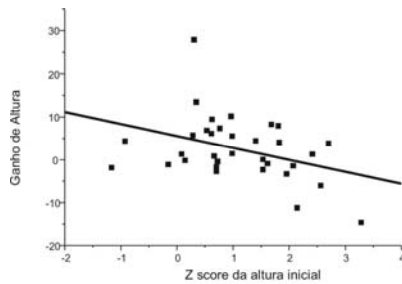
$R=0,545$   $p = 0,001$



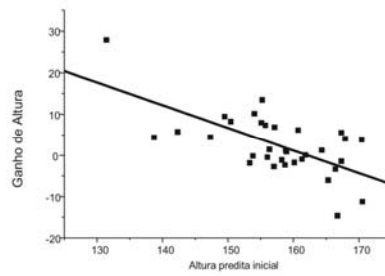
$R = 0,476$   $p = 0,005$



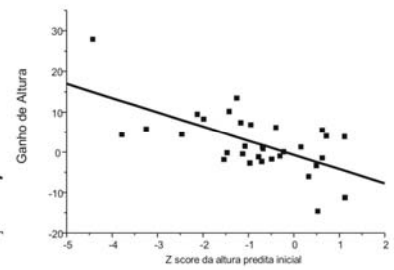
$R = -0,377$   $p = 0,030$



$R = -0,653$   $p < 0,0001$



$R = -0,635$   $p < 0,0001$



**Gráficos 1 e 2** – Correlação entre o ganho em altura predita com o tratamento com GnRHa e as variáveis tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento, avanço da idade óssea, Z-score da altura real inicial, altura predita inicial e z-score da altura predita inicial (N=33)

## 4. Conclusões

---

- O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento e o avanço da idade óssea correlacionaram-se positivamente com o ganho em altura obtido com o tratamento com GnRHa.
- A idade no início dos sintomas, a idade no início do tratamento, o tempo de tratamento e a presença ou não de menarca não apresentaram correlação com o ganho em altura obtido com o tratamento com GnRHa.
- As dosagens de LH e de FSH após estímulo também não apresentaram correlação com o ganho de altura obtido com o tratamento com GnRHa.
- O z-score da altura real inicial, a altura predita inicial e o z-score da altura predita inicial correlacionam-se negativamente com o ganho de altura obtido com o tratamento com GnRHa.

## 5. Referências Bibliográficas

---

Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: Implications for treatment. **Clin Endocrinol** 2002; 56:297-302.

Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty current treatment options. **Pediatr Drugs** 2004; 6:211-31.

Apter D, Butzow T L, Laughlin G A, Yen SSC. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. **J Clin Endocrinol Metab** 1993; 76:940-4.

Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino A, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factor affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. **Eur J Endocrinol** 1999; 141:140-4.

Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. The Pubertal growth spurt in eight patients with true precocity puberty and growth hormone deficiency: Evidence for a direct role of sex steroids. **J Clin Endocrinol Metabol** 1990; 71:975-83.

- Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich Pyle hand standards. **J Pediatr** 1952; 50:432-41.
- Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Lughettis L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2002; 19:386-91.
- Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and White female adolescents: The National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study. **J Pediatr** 2001; 138:636-43.
- Brauner RA, Dan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metabol** 1994; 79:415-20.
- Brito VN, Batista MC, Borges MF. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metabol** 1999; 84:3539-44.
- Carel JC, Marc R, Simona I, Françoise, Lahlou N, Blumberg J, et al. final height after long treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. **J Clin. End Met** 1999; 84:440-52.
- Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. **Eur Soc Hum Reprod Embryology** 2004; 10:135-47.
- Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL. Psychosocial aspects of precocious puberty. **Hormon Res** 1994; 41(Suppl 2):30-5.
- Frish RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. **Science** 1974 185:949-53.

Freud S. Três ensaios sobre a teoria da sexualidade. In: Edição standar brasileira das obras psicológicas completas de Sigmund Freud (vol.7). Rio de Janeiro:Imago.(originalmente publicado em 1905).

Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls early diagnosis of a slowly progressing variant. **Arch Dis Child** 1989; 64:1170-6.

Greulich WW, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2<sup>nd</sup> ed. Stanford: Stanford University Press;1959.

Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny neuro-endocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW. (eds). Willians **Text book** of endocrinology. Philadelphia: W.B. Sanders; 1988. p.1139-221.

Haber HP, Wollman HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography:early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. **Eur J Pediatr** 1995; 154:182-6.

He Q, Kalberg, B. MI in childhood and its association with height gain,timing of puberty and final height. **Pediatric Res** 2001; 49:244-51.

Heger S, Partsch CJ, SippeL GW. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of centra precocious puberty: final height,body proportions,body composition,bone mineral density, and reproductive function. **J Clin Endocrinology Metab** 1999; 84:4583-90.

Herman-Giddens M, Slora EJ, Wasserman RC. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatrix research in office settings network. **Pediatrics** 1997; 99:505-12.



Hiney JK, Srivaslava V, Nyberg CL. Insulin-like growth factor of peripheral origin acts centrally to accelerate the initiation of female puberty. **Endocrinology** 1996; 137:3717.

Jolly H. Sexual precocity. Springfield, Illinois, 1955.

Juul A, Hohm K, Kastrup K.W. Free insulin-like growth factor 1 serum levels in 1430 healthy children. 1994.

Kaplan SL, Grumbach MM. Patho physiology and treatment of sexual precocity. **J Clin Endocrinol Metab** 1990; 71:785-9.

Kaplowitz PB, Oerfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious for evaluation and treatment. Drug and therapeutics and executive committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. **Pediatrics** 1999; 104:936-41.

Kiess W, Muller G, Galler A, Reech A, Deutscher J, Klammt J, et al. Body fat mass, leptin and puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000; 1:717-22.

Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? **J Clin Endocrinol Metabol** 1999; 84:411-4.

Kletter GB, Kelch RP. Effect of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metabol** 1994; 79:331-4.

Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. 1998. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:25-32

Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Bourguignon JP. Deviations in growth and pubertal development and their treatment: how consistent are patients and physicians outlooks? In: Eiholzer U, Haverkamp F, Voss L. (eds). **Growth, Stature and Psychosocial** well-being. WA Hogrefe Huber, 1999.

Maclure M, Travis LB, Willett W. A prospective cohort study of nutrient intake and age at menarche. **Am J Clin Nutr** 1991; 54:649-52.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the patter of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child** 1969; 44:291-303.

Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. **J Pediatr** 1997; 131:618-21.

Mul D, Versluis-Denbieman HJM, Slijper FME, Oostij W, Waelkens JJJ, Drops SLS. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. **Acta Paediatr** 2001; 90:965-71.

Murram D, Dewhurst J, Grant DB. Precocious puberty: a fallow up study. **Arch Dis Child** 1984; 59:77-8.

Neely EK, Huntz RL., Wilson PM, Normal ranges for imuno chemiluminometric gonadotropin assays. **J Pediatrics** 1995; 127:40-6.

Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutter GB JR. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. **J Clin Endocrinol Metabol** 1990; 71:1251-8.

Oostdijk WRK, Ken B, Scheuder S, Otten B, Odink R, Rouw`ÈC, et al. Final heigty in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRh agonist. **Arch Dis Child** 1996; 75:292-7.

O'Sullivan E, O'Sullivan M. Precocious puberty: A parent's perspective. **Arch Dis** 2002; 86:320-1.

Palmer MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long term follow-up of 20 untreated patients. **J Clin Endocrinol Metabol** 1999; 84:415-23.

Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. **J Clin Endocrinol Metab** 1995; 80:546-51.

Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2002; 16:165-89.

Reiter EO, Grumbach MM. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. **Ann Rev Physiol** 1982; 44:595-613.

Ritzen EM. Early puberty: What is normal and when is treatment. **Horm Res** 2003; 60(suppl3):31-4.

Roger M, Chaussain JL, Berlier P. Long treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long acting preparation of D-rp 6 luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate lupron depot) in children with precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1986; 62:670-7.

Skolar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: Studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. **J Clin Endocrinol Metabol** 1980; 51:548-56.

Speroff L, Glass RH, Kase NG. Puberdade anormal e problemas do crescimento. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG. **Endocrinologia ginecológica**. 5ªed, São Paulo: Manole; 1995. p.375-404.

Stein DT. New developments in the diagnosis and treatment of sexual precocity. **Am J Med Sci** ; 303:53-6.1992.

Steiner RS. Lords and ladies leapin on leptin. **Endocrinology**;1996; 137:4533-5.

Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. **Am J Dis Child** 1968; 115:309-21.

Tubert S. O enigma da adolescência: Enunciação e crise narcisista. In: A adolescência e a modernidade I. Rio de Janeiro: Cia. De Freud. Livro de psicologia USP, vol 11, nº1 2000.

Tanner JM, Goldstein H. Standards for children`s height at ages 2-9 years allowing for height of parents. **Arch Dis Childhood** 1970; 47:755-62.

Tanner JM. **Growth at adolescence**. Blackwell: Oxford; 1978. 2839p.

Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. **Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol** 2003; 17:41-56.

Wikins L. The diagnosis and treatment of endocrine. **Disorders in childhood and Adolescence**, 3a. edition, Springfield, Illinois. 1965.

Wu FC, Butter GE, Kelnar CJ, Huhtaniemi J, Veldhuis JD. Ontogeny of pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from mid childhood, through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluorometric assay. **J Clin Endocrinol Metabol** 1996; 81:1978-805.

Wyshak G, Frish RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. ***N Engl J Med*** 1982; 306:1033-6.

Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen MC, Doms L, Malvaux P, et al. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. ***Acta Paediatr*** 1997; 86:808-15.

Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. Reproductive endocrinology: **Test Book** 4<sup>a</sup> ed, 1999. p.191-212.

Zacharias L, Wurtman RJ. Age at menarche. ***N Engl J Med*** 1969; 280:868-71.

## **6. Bibliografia de Normatizações**

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup>ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98  
(alterada 2005).

## 7. Anexos

---

### 7.1. Anexo 1 – Instrumento de Coleta

Pesquisa: **Fatores determinantes da altura predita final em meninas com Puberdade Precoce Central Idiopática tratadas com análogo do GnRH**

HC

n°

**Iniciais**  
**Número no Estudo**

#### *Instrumento de Coleta (Inicial)*

1-1 Idade Cronológica  anos  meses

1-2 Idade Cronológica no início dos sintomas  anos  meses

2- Altura No Início Do Tratamento   Cms

3- Tempo Decorrido entre Início do desenvolvimento Puberal e o Início do Tratamento:  meses

4- Idade Ossea:  ano  meses (método de Greulich-Pyle)

5- Avanço da Idade Ossea no Início do Tratamento:  anos  meses

6- Dosagem de FSH:  UI/ml(após 90 minutos)

7- Dosagem de LH:  UI/ml (após 90minutos)

8- RELAÇÃO FSH/LH  UI/ml (após 90 minutos).

9- Duração do Tratamento com GnRh:  anos  meses.

***Instrumento de Coleta (Final):***

- 1- Idade Cronológica       anos        meses
- 2- Altura no final do Tratamento:         cms
- 3- Tempo decorrido entre início do Desenvolvimento Puberal e o início do tratamento:        meses
- 4- Idade Ossea:       anos        meses      (método de Greulich-Pyle).
- 5- Avanço da Idade Ossea no final do Tratamento:       anos   meses.
- 6- Dosagem de FSH:        UI/ml      7- Dosagem de LH:        UI/ml
- 8- RELAÇÃO FSH/LH:        UI/ml
- 9- Duração do Tratamento com GnRh:       anos        meses